

УДК: 615.28:547.732:547.853:547.46'054.4:547.569

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ 3-БЕНЗИЛ-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

© С. В. Власов, В. П. Черних

Мета. Цілеспрямоване отримання нових протимікробних засобів серед похідних 2-тіотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот.

Матеріали та методи дослідження. У роботі використовували стандартні методи органічного синтезу та структурної хімії, скринінгові методики рекомендовані ВООЗ для оцінки протимікробної активності.

Результати. На основі промотованої 1,1'-карбонілдіімідазолом взаємодії відповідної кислоти із амінами у середовищі ДМФА здійснено синтез нових амідів 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та досліджено їх протимікробну активність.

Висновки. Дослідження отриманих амідів дозволило виявити сполуки, які проявляють широкий спектр протибактеріальної дії та не впливають на ріст грибів роду *Candida*; найбільш активною сполукою по відношенню до штамів *Bacillus subtilis* та *Candida albicans* виявився етиловий естер 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

Ключові слова: тіофен, піримідин, карбонові кислоти, амід, імідазоліди, меркаптани, алкілування, протимікробні засоби

Aim. Targeted preparation of the novel antimicrobial agents among the derivatives of 2-thiothieno [2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acids.

Materials and methods of research. The routine methods of organic synthesis and structural chemistry, the screening methods recommended by WHO for antimicrobial activity studies were used for this work.

Results. The series of the novel amides of 3-benzyl-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno [2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid has been performed using the 1,1'-carbonyldiimidazole promoted interaction of the corresponding acid with amines in the DMF media and their antimicrobial activity was studied.

Conclusions. The study for the amides obtained allowed identification of some derivatives with the wide range of antibacterial activity and no influence on the growth of *Candida* fungi; the ethyl ester of 3-benzyl-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid was found to be the most active compound against the strains of *Bacillus subtilis* and *Candida albicans*

Keywords: thiophene, pyrimidine, carboxylic acids, amides, imidazolides, mercaptans, alkylation, antimicrobial agents

1. Вступ

Підвищення якості життя людини — одна з проблем, яку вирішують соціально-орієнтовані галузі науки, які тісно пов'язані із практичною діяльністю, такі як медицина та фармація. Етіологією багатьох захворювань від яких страждають всі верстви населення є патогенні збудники бактеріальної або грибової природи.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Пошук нових протимікробних засобів є актуальним завданням серед інших важливих проблем, які вирішуються конструюванням нових потенційно біологічно активних молекул [1–4].

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Похідні амідів 2-тіоксотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти відомі як протиракові засоби [5] та інгібітори пролілгідроксилази, що можна застосовувати як засоби для лікування анемії [6]. Наші

останні дослідження також показали перспективність пошуку протимікробних та протигрибкових засобів серед естерів та амідів 2-тіоксотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот [7–10].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Зважаючи на види активності, відомі для тієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксамідів з тієнною групою у положенні 2, ми звернули увагу на розробку підходів до синтезу та вивчення протимікробної активності амідів 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти як потенційних нових протимікробних засобів.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Метою нашого дослідження стала розробка синтетичних підходів придатних для отримання заміщених амідів 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти із різними замісниками, дослідження їх протимікробних властивостей та встановлення залежностей структура-протимікробна активність для отриманих рідів сполук.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Хімічна частина

Всі розчинники та реагенти були отримані з комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$ внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас-спектрометричний аналіз проведено на хроматографі PE SCIEX API 150EX, оснащеному мас-детектором. Мас-спектри отримані на приладі Varian 1200L. Аналіз вмісту Нітрогену проводили за методом К'ельдаля.

Вихідну сполуку **етил 5-метил-4-оксо-3-(бензил)-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно [2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат 1** було отримано за опублікованою раніше методикою [7], яка є модифікацією методу [11] із використанням для нейтралізації надлишку аміну ортофосфатної кислоти. 3-Бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **2** отримували за відомою методикою [12].

Загальна методика синтезу амідів 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3.1-3.8.

До 0,25 г 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **2** додавали 0,3 г 1,1'-карбонілдіімідазолу та 4 мл безводного ДМФА та суміш нагрівали (50 °C) при перемішуванні протягом 15–20 хвилин. Потім додавали 0,8 ммоль відповідного аміну та нагрівання продовжували при 70–80 °C протягом 5–6 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою та осад, який утворився відфільтровували та у подальшому очищували кип'ятінням у нижчих спиртах (етанол або 2-пропанол).

Методика синтезу 5-метил-2-[(4-метилфеніл)метил]тіо]-4-оксо-N,3-біс(фенілметил) -3,4-дигідротієно [2,3-*d*]піримідин-6-карбоксаміду 4.

До бензиламідів 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3.1** (0,2 г) додавали 0,07 мл триетиламіну, 3 мл ДМФА та 0,07 мл 4-метилбензилхлориду. Суміш перемішували при нагріванні 60–70 °C протягом 5–7 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою та осад, який утворився, відфільтровували та ретельно промивали етanolом.

Вихід 68 %. Тпл. 124–126 °C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. ч.: 2,22 (3H, с., CH_3); 2,66 (3H, с., CH_3); 4,33–4,50 (4H, м., 2xCH_2); 5,25 (2H, с., CH_2); 6,99–7,40 (14H, м, Ar-H); 8,73 (1H, т., NH). Знайдено, %: N 8,15. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: N 7,99.

Дослідження протимікробної активності

Дослідження протимікробної активності синтезованих сполук проводили на базі лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ «ІМ ім. І. І. Мечнікова НАМНУ» керівництвом к. біол. н., с. н. с. Осолодченко Тетяни Павлівни. У відповідності

до рекомендацій ВООЗ [13–15] для оцінки активності тестованих сполук використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC653/885. Приготування мікробної суспензії мікроорганізмів проводили з використанням приладу Densi-La-Meter (виробництво PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Синхронізацію культур проводили з використання низької температури (4 °C). Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалось за стандартом McFarland. В роботу брали 18–24 годинну культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона («Himedia Laboratorles Pvt. Ltd India»). Для *Candida albicans* використовували агар Сабуро («Himedia Laboratorles Pvt. Ltd India»). Сполуки вводили методом дифузії в агар (лунками) у вигляді розчину в ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0,3 мл.

7. Результати дослідження та їх обговорення

Синтез проводили на основі одержаного раніше етилового естеру 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1** [7] шляхом гідролізу, в результаті чого була отримана ключова кислота **2** [12] (рис. 1).

Далі кислоту **2** модифікували шляхом амідування з використанням методик пептидного синтезу (1,1'-карбонілдіімідазол [CDI] промотованих реакцій ацилювання). У реакції амідування використовували аміни бензильного типу та подібні до них вторинні гетероциклічні аміни. В результаті проведених експериментів нами були виділені амідиди **3.1-3.8** у вигляді тугоплавких твердих речовин. Фізико-хімічні характеристики дані виходів та елементного аналізу та значенні піків квазімолекулярних іонів для хромато-мас спектрів сполук **3** представлені в табл. 1.

Структура отриманих амідів **3** була підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Для ^1H ЯМР спектрів амідів **3** характерні синглетні сигнали протонів метильного замісника при тіофені в діапазоні 2,31–2,61 м. ч., уширені сигнали NH протонів піримідинтіону при 13,60–13,84 м. ч. та триплетні – амідного фрагменту при 8,37–8,73 м. ч., також наявний сигнал групи CH_2 бензильного замісника базової структури при 5,54–5,58 м. ч. Сигнали метиленових протонів бензиламідних залишків спостерігаються в діапазоні 4,29–4,44 м. ч. у вигляді дублетів за рахунок розщеплення протоном сусіднього атома нітрогену.

У спектрах ^{13}C ЯМР отриманих амідів **3** спостерігаються сигнали метильної групи при 14,5 м.ч., атом Карбону групи CH_2 у положенні 3 тієно[2,3-*d*]піримідину характеризується сигналом при 48,5–49,6 м. ч. Атом карбону $\text{C}=\text{O}$ амідного фрагменту дає сигнал при 161,1–161,8 м. ч., а сигнал фрагменту $\text{C}=\text{S}$ спостерігається в діапазоні 174,7–175,1 м.ч.

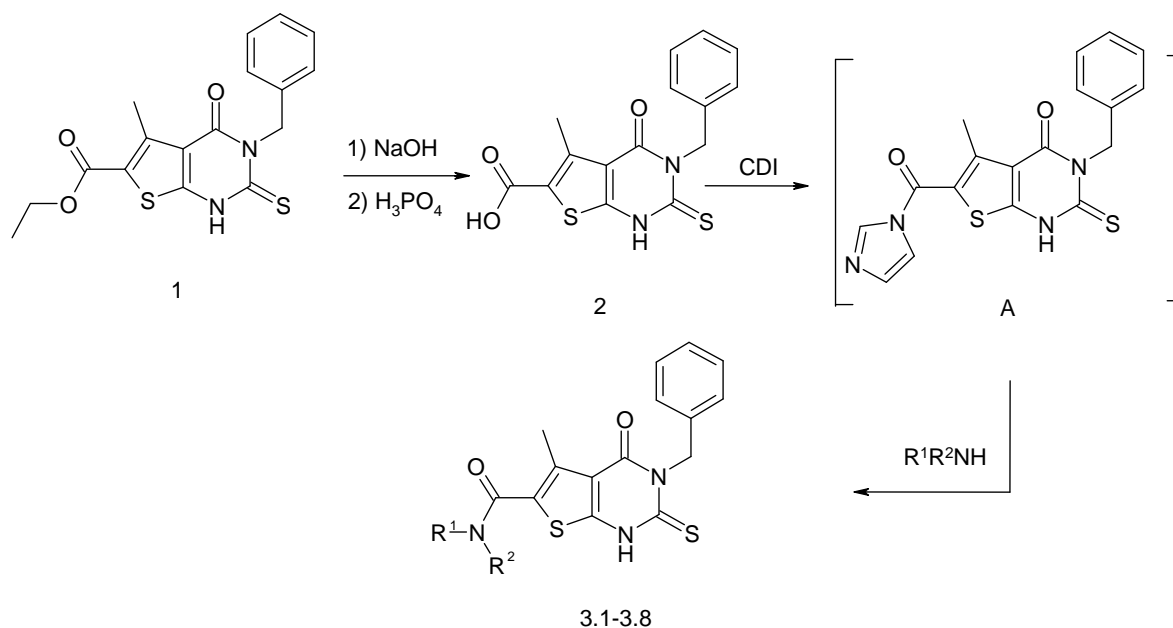


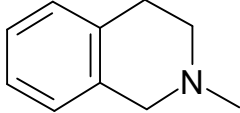
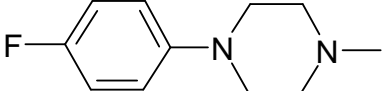
Рис. 1. Схема синтезу амідів

3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-терагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3.1-3.8.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики амідів

3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-терагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3.1-3.8.

№ спол.	$\frac{R^1}{R^2}$	Мол. формула Тпл., °C Тпл., °C	Вихід, %	N %	$\frac{M_{\text{м.}}}{MH^+ (LC/MS)}$
				розрах. знайд	
3.1	$\frac{Bn}{H}$	$C_{22}H_{19}N_3O_2S_2$ 264-266	59	$\frac{9,97}{10,12}$	$\frac{421,54}{422,0}$
3.2	$\frac{4-CH_3-C_6H_4-CH_2-}{H}$	$C_{23}H_{21}N_3O_2S_2$ >300	72	$\frac{9,65}{9,78}$	$\frac{435,57}{436,0}$
3.3	$\frac{3-CH_3-C_6H_4-CH_2-}{H}$	$C_{23}H_{21}N_3O_2S_2$ 242-243	61	$\frac{9,65}{9,69}$	$\frac{435,57}{436,2}$
3.4	$\frac{4-C_2H_5-C_6H_4-CH_2-}{H}$	$C_{24}H_{23}N_3O_2S_2$ 280-282	75	$\frac{9,35}{9,41}$	$\frac{449,60}{450,2}$
3.5	$\frac{(Pyridyl-3)CH_2-}{H}$	$C_{21}H_{18}N_4O_2S_2$ 265-266	59	$\frac{13,26}{13,40}$	$\frac{422,53}{423,1}$
3.6	$\frac{2,4-diOMe-C_6H_3-CH_2-}{H}$	$C_{24}H_{23}N_3O_4S_2$ 135-137	87	$\frac{8,73}{8,84}$	$\frac{481,60}{482,0}$
3.7		$C_{24}H_{21}N_3O_2S_2$ 256-257	82	$\frac{9,39}{9,42}$	$\frac{447,58}{448,2}$
3.8		$C_{25}H_{23}FN_4O_2S_2$ 225-226	93	$\frac{11,33}{11,49}$	$\frac{494,61}{495,1}$

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР-спектрів амідів
3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-терагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3.1-3.8

№ спол.	Хімічний зсув, δ , м.ч.			
	CH_3 тіофену (3H, c)	NH	Аліфатичні протони	Ароматичні протони
3.1	2,61	8,67 (1H, т, CH_2NHCO); 13,84 (1H, уш.с, NHCS)	4,41 (2H, д, NHCH_2); 5,54 (2H, с, NCH_2);	7,13-7,40 (10H, м, Ar-H)
3.2	2,60	8,62 (1H, т, CH_2NHCO); 13,79 (1H, уш.с, NHCS)	2,25 (3H, т, CH_3); 4,35 (2H, д, NHCH_2); 5,58 (2H, с, NCH_2);	7,02-7,36 (9H, м, Ar-H)
3.3	2,61	8,65 (1H, т, CH_2NHCO); 13,84 (1H, уш.с, NHCS)	2,27 (3H, т, CH_3); 4,37 (2H, д, NHCH_2); 5,57 (2H, с, NCH_2);	6,97-7,32 (9H, м, Ar-H)
3.4	2,60	8,65 (1H, т, CH_2NHCO); 13,79 (1H, уш.с, NHCS)	1,13 (3H, т, CH_2CH_3); 2,53 (2H, кв, CH_2CH_3); 4,36 (2H, д, NHCH_2); 5,57 (2H, с, NCH_2);	7,05-7,44 (9H, м, Ar-H)
3.5	2,61	8,73 (1H, т, CH_2NHCO);	4,44 (2H, д, NHCH_2); 5,57 (2H, с, NCH_2);	7,12-7,43 (6H, м, Ar-H); 7,73 (1H, д, Ar-H); 8,49 (1H, д, Ar-H)
3.6	2,58	8,37 (1H, т, CH_2NHCO); 13,60 (1H, уш.с, NHCS)	3,72 (3H, с, OCH_3); 3,77 (3H, с, OCH_3); 4,29 (2H, д, NHCH_2); 5,58 (2H, с, NCH_2);	6,40-6,58 (2H, м, Ar-H); 7,08 (1H, д, Ar-H); 7,16-7,34 (5H, м, Ar-H);
3.7	2,31	13,78 (1H, уш.с, NHCS)	2,83 (2H, т, CH_2); 3,72 (2H, т, CH_2); 4,67 (2H, с, CH_2); 5,58 (2H, с, NCH_2);	7,04-7,40 (9H, м, Ar-H)
3.8	2,35	13,77 (1H, уш.с, NHCS)	3,08 (4H, м, 2CH_2); 3,63 (4H, м, 2CH_2); 5,58 (2H, с, NCH_2);	6,84-7,13 (4H, м, Ar-H); 7,15-7,39 (5H, м, Ar-H)

Таблиця 3

Дані ^{13}C ЯМР-спектрів амідів
3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-терагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3

№ спол.	Хімічний зсув, δ , м.ч.
3.1	14,57; 42,97; 48,60; 116,57; 124,64; 126,86; 126,92; 127,08; 127,28; 128,22; 128,34; 136,48; 136,96; 139,26; 151,18; 157,06; 161,66; 175,01
3.2	14,57; 20,70; 42,71; 48,59; 116,56; 124,71; 126,92; 127,08; 127,31; 128,22; 128,87; 129,18; 135,92; 136,23; 136,48; 136,84; 151,19; 157,08; 161,57; 175,01
3.3	14,55; 21,07; 42,92; 48,60; 116,57; 124,38; 124,73; 126,93; 127,07; 127,49; 127,94; 128,22; 128,27; 136,45; 136,92; 137,38; 139,17; 150,96; 157,01; 161,59; 174,95
3.4	14,56; 15,72; 28,87; 42,74; 48,60; 116,55; 124,73; 126,92; 127,08; 127,36; 127,48; 127,70; 128,21; 128,32; 136,48; 136,86; 142,37; 151,10; 157,04; 161,58; 174,98
3.5	14,55; 48,60; 116,58; 123,70; 124,30; 126,93; 127,08; 128,22; 134,98; 135,73; 136,44; 137,34; 147,78; 148,47; 151,08; 157,01; 161,80; 174,98
3.6	14,46; 37,90; 49,59; 55,23; 55,43; 98,30; 104,36; 116,51; 118,60; 125,13; 126,92; 127,05; 128,22; 128,68; 136,46; 151,07; 157,04; 157,68; 159,77; 161,52; 174,93
3.7	14,59; 28,36; 42,70; 46,57; 48,61; 115,75; 123,20; 126,23; 126,27; 126,59; 126,97; 127,22; 128,21; 128,65; 132,90; 133,79; 134,14; 136,49; 150,97; 156,92; 162,14; 174,81
3.8	14,62; 44,57; 48,59; 49,48; 115,24; 115,54; 115,70; 117,90; 118,00; 122,90; 126,95; 127,15; 128,21; 133,61; 136,47; 147,56; 151,02; 154,85; 156,89; 157,98; 161,76; 174,79

Також нами була проведена модифікація *N*-бензиламід 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3.1** шляхом алкілювання атома сульфуру у положенні 2 4-метилбензилхлоридом, який було обрано у якості ефективного алкілюючого реагенту (рис. 2).

В результаті досліджень протимікробної активності встановлено (табл. 4), що найбільш активним серед тестованих сполук є 3-бензил-5-метил-*N*-(3-метилбензил)-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксамід **3.3** та 3-бензил-6-[[4-(4-флуорофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-метил-

2-тіоксо-2,3-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он **3.8**, які проявляють широкий спектр протибактеріальної дії та не впливають на ріст грибів роду *Candida*.

В той же час *n*-метил бензиламід **3.2** виявив разом із сполукою **4** пригнічуючу активність по відношенню до росту *Candida albicans*, але вони не проявили такого значного ефекту відносно бактерій. Цікаво відзначити, що вихідний естер **1** виявився значно активнішим по відношенню до *Bacillus subtilis* та *Candida albicans*. В той же час кислота **2** виявилась менш активною по відношенню до досліджуваних мікроорганізмів (табл. 4).

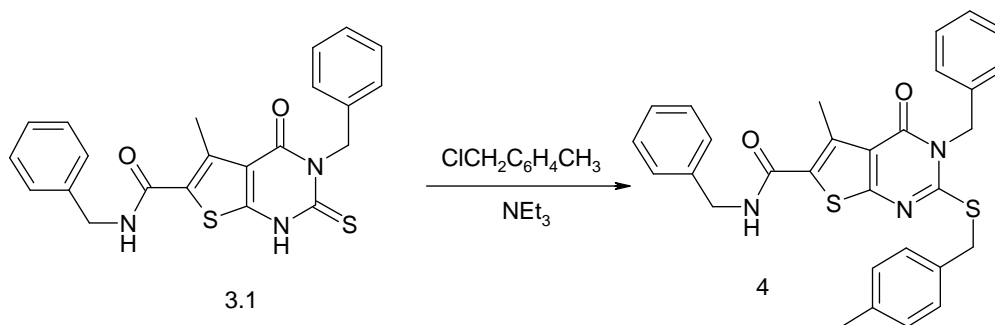


Рис. 2. Схема синтезу 5-метил-2-[[4-(4-метилфеніл)метил]тіо]-4-оксо-*N*,3-біс(фенілметил)-3,4-дигідротієно [2,3-*d*]піримідин-6-карбоксаміду **4**

Таблиця 4

Дані протимікробного скринінгу похідних **1**, **3.1-3.8** та **4** (100 мкг/мл)

Спол.	Середні діаметри зон затримки росту в мм, кількість повторів дослідів n=3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
1	18	15	17	17	24	24
3.1	21	19	17	17	16	18
3.2	ріст	ріст	16	20	17	22
3.3	25	22	21	20	25	16
3.4	15	14	ріст	ріст	17	ріст
3.5	15	14	13	13	16	ріст
3.6	15	15	ріст	ріст	16	ріст
3.7	15	14	ріст	ріст	17	ріст
3.8	25	23	21	22	25	15
4	19	18	13	ріст	22	20
Metr.*	14	14	ріст	ріст	16	14
Strept.**	15	16	ріст	ріст	17	ріст

Note: *Metr. – Метронідазол, розчин у ДМСО, концентрація 30 мкг/мл; **Strept. – Стрептоміцин, розчин у H₂O, концентрація 30 мкг/мл;

8. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Запропонований підхід для синтезу амідів 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти шляхом її амідування із використанням КДІ як каплінг-реагенту. Досліджена протимікробна активність отриманих амідів та встановлено, що 3-бензил-5-метил-*N*-(3-метилбензил)-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксамід та 3-бензил-6-[[4-(4-флуорофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-метил-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он проявляють широкий спектр протибактеріальної дії та не впливають на ріст грибів роду *Candida*; найбільш активною

сполукою по відношенню до штамів *Bacillus subtilis* та *Candida albicans* виявився етиловий естер 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.

Література

1. Lewis, K. Platforms for antibiotic discovery [Text] / K. Lewis // Nature Reviews Drug Discovery. – 2013. – Vol. 12, Issue 5. – P. 371–387. doi: 10.1038/nrd3975
2. Coates, A. R. M. New strategies for antibacterial drug design: targeting non-multiplying latent bacteria [Text] / A. R. M. Coates, Y. Hu // Drugs in R & D. – 2006. – Vol. 7, Issue 3. – P. 133–151. doi: 10.2165/00126839-200607030-00001
3. Gladki, A. The evolutionary rate of antibacterial drug targets [Text] / A. Gladki, S. Kaczanowski, P. Szczesny,

P. Zielenkiewicz // BMC Bioinformatics. – 2013. Vol. 14, Issue 1. – P. 36. doi: 10.1186/1471-2105-14-36

4. Krogsgaard-Larsen, P. Textbook of Drug Design and Discovery [Text] / P. Krogsgaard-Larsen, K. Stromgaard, U. Madsen. – FL.: CRC Press, 2010. – 460 p.

5. Ghorab, M. M. The synthesis of some new sulfur heterocyclic compounds as potential radioprotective and anticancer agents [Text] / M. M. Ghorab, A. N. Osman, E. Noaman, H. I. Heiba, N. H. Zaher // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. – Vol. 181, Issue 8. – P. 1935–1950. doi: 10.1080/10426500500544014

6. Pat. 2010022308, WO. МПК A01N43/54, A01N43/48. Prolyl hydroxylase inhibitors [Text] / Jin J., Schulz M. J., Wang Y.; Smithkline Beecham Corporation. – rep. 21.08.2009; publ. 25.02.2010.

7. Tkachenko, O. V. Synthesis and antimicrobial activity of ethyl 5-methyl-2-(alkylthio)-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates [Text] / O. V. Tkachenko, S. V. Vlasov, S. M. Kovalenko et. al // Journal of organic and pharmaceutical chemistry. – 2013. – Vol. 11, Issue 3 (43). – P. 9–15.

8. Vlasov, S. V. Synthesis and the study of the antimicrobial activity of 3-amino-5-methyl-2-(alkylthio)-4-oxo-N-aryl-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamides [Text] / S. V. Vlasov, S. M. Kovalenko, T. P. Osolodchenko, V. P. Chernykh // News of pharmacy. – 2015. – Issue 1 (81). – P. 6–10.

9. Vlasov, S. V. Synthesis and the antimicrobial activity of ethyl 3-alkyl-2-(alkylthio)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate derivatives [Text] / S. V. Vlasov, V. P. Chernykh, T. P. Osolodchenko // News of pharmacy. – 2015. – Issue 3 (83). – P. 3–8.

10. Коваленко, С. М. Синтез та антимікробна активність похідних 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-б][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти [Текст] / С. М. Коваленко, С. В. Власов, А. І. Федосов та ін. // Вісник фармації. – 2008. – № 1 (53). – С. 3–7.

11. Ivachtchenko, A. V. Synthesis of Substituted Thienopyrimidine-4-ones [Text] / A. V. Ivachtchenko, S. M. Kovalenko, O. V. Tkachenko, O. O. Parkhomenko // Journal of Combinatorial Chemistry. – 2004. – Vol. 6, Issue 4. – P. 573–583. doi: 10.1021/cc049946l

12. Ткаченко, О. В. Визначення констант іонізації похідних 5-метилтієно[2,3-д]піримідин-6-карбонових кислот [Текст] / О. В. Ткаченко, С. В. Власов, О. М. Свєчнікова, А. В. Журавель // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 3 (29). – С. 23–28.

13. Бактеріологічний контроль поживних середовищ [Текст]: інформаційний лист [Текст] / МОЗ України № 05. 4. 1 / 1670. – Київ, 2000. – 4 с.

14. Волянський, Ю. Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів [Текст]: метод. рек. МОЗ України / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.

15. Наказ «Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів"» [Текст]. – МОЗ України, 2007. – № 167.

References

1. Lewis, K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. Nature Reviews Drug Discovery, 12 (5), 371–387. doi: 10.1038/nrd3975

2. Coates, A. R. M., Hu, Y. (2006). New Strategies for Antibacterial Drug Design. Drugs in R & D, 7 (3), 133–151. doi: 10.2165/00126839-200607030-00001

3. Gładki, A., Kaczanowski, S., Szczesny, P., Zielenkiewicz, P. (2013). The evolutionary rate of antibacterial drug targets. BMC Bioinformatics, 14 (1), 36. doi: 10.1186/1471-2105-14-36

4. Krogsgaard-Larsen, P., Stromgaard, K., Madsen, U. (2010). Textbook of Drug Design and Discovery. FL.: CRC Press, 460.

5. Ghorab, M. M., Osman, A. N., Noaman, E., Heiba, H. I., Zaher, N. H. (2006). The Synthesis of Some New Sulfur Heterocyclic Compounds as Potential Radioprotective and Anticancer Agents. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 181 (8), 1935–1950. doi: 10.1080/10426500500544014

6. Jin, J., Schulz, M. J., Wang, Y. (2009). Pat. 2010022308, WO. МПК A01N43/54, A01N43/48. Prolyl hydroxylase inhibitors. rep. 21.08.2009; publ. 25.02.2010.

7. Tkachenko, O. V., Vlasov, S. V., Kovalenko, S. M. et. al (2013). Synthesis and antimicrobial activity of ethyl 5-methyl-2-(alkylthio)-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates. Journal of organic and pharmaceutical chemistry, 11/3 (43), 9–15.

8. Vlasov, S. V., Kovalenko, S. M., Osolodchenko, T. P., Chernykh, V. P. (2015). Synthesis and the study of the antimicrobial activity of 3-amino-5-methyl-2-(alkylthio)-4-oxo-N-aryl-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamides. News of pharmacy, 1 (81), 6–10.

9. Vlasov, S. V., Chernykh, V. P., Osolodchenko, T. P. (2015). Synthesis and the antimicrobial activity of ethyl 3-alkyl-2-(alkylthio)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate derivatives. News of pharmacy, 3 (83), 3–8.

10. Kovalenko, S. M., Vlasov, S. V., Fedocov, A. I. et. al (2008). The synthesis and antimicrobial activities of 7-methyl-6-oxo-2H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b][1,3,4]thiadiazine-8-carboxylic acid derivatives. Visnik Farmatsii, 1 (53), 3–7.

11. Ivachtchenko, A., Kovalenko, S., Tkachenko, O. V., Parkhomenko, O. (2004). Synthesis of Substituted Thienopyrimidine-4-ones. Journal of Combinatorial Chemistry, 6 (4), 573–583. doi: 10.1021/cc049946l

12. Tkachenko, O. V., Vlasov, S. V., Svechnikova, O. M., Zhuravel, A. V. (2013). Determination of ionization constants for derivatives of 5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acids. Management, economy and quality assurance in pharmacy, 3 (29), 23–28.

13. Bacteriological growth media control (2000). Kyiv, 4.

14. Volianskyi, Y. L., Gritsenko, I. S., Shyrobokov, V. P. et. al (2004). Study the specific activity of antimicrobial medications. Kyiv, 38.

15. The order «On approval of methodical instructions "Determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations"» (2007). Ministry of Health of Ukraine, 167.

Дата надходження рукопису 18.04.2016

Власов Сергій Віталійович, кандидат хімічних наук, доцент, кафедра органічної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail. sergiy.vlasov@gmail.com

Черних Валентин Петрович, доктор фармацевтичних наук, доктор хімічних наук, професор, академік НАН України, ректор, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: rector@nuph.edu.ua